

# BÁO CÁO CA LÂM SÀNG: TÍNH AN TOÀN VÀ HIỆU QUẢ CỦA LIỆU PHÁP TẾ BÀO MIỄN DỊCH TỰ THÂN GAMMA DELTA T ( $\gamma\delta$ T) TRONG ĐIỀU TRỊ UNG THƯ PHỔI KHÔNG TẾ BÀO NHỎ

Nguyễn Thị Thúy Mậu\*, Nguyễn Quý Linh\*, Trần Khánh Chi\*, Vũ Văn Quý\*, Lê Văn Toàn\*, Trần Văn Khánh\*, Tạ Thành Văn\*, Trần Huy Thịnh\*

## TÓM TẮT

Sử dụng tế bào miễn dịch tự thân  $\gamma\delta$ T trong điều trị ung thư phổi đang trở thành bước tiến quan trọng kế tiếp để mở ra triển vọng được cung cấp liệu pháp tốt nhất cho bệnh nhân ung thư phổi Việt Nam. Mục tiêu của bài báo này là bước đầu đánh giá tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp miễn dịch tự thân  $\gamma\delta$ T trong điều trị một bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ, giai đoạn IV tại Việt Nam. **Phương pháp nghiên cứu:** báo cáo ca lâm sàng và hồi cứu y văn. **Kết quả:** Sau 3 lần truyền tế bào miễn dịch tự thân  $\gamma\delta$ T, bệnh nhân đã cải thiện đáng kể cả về triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh. **Kết luận:** liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân  $\gamma\delta$ T cho thấy độ an toàn cao và mang lại kết quả khả quan trong điều trị ung thư phổi nói riêng và các loại ung thư khác nói chung.

**Từ khóa:** liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân  $\gamma\delta$ T, ung thư phổi không tế bào nhỏ

## SUMMARY

### CLINICAL CASE REPORT: SAFETY AND EFFICACY OF $\gamma\delta$ T AUTOLOGOUS IMMUNE CELL THERAPY IN THE TREATMENT OF NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Using  $\gamma\delta$ T autologous immune cells in the treatment of lung cancer is becoming the next important step towards opening up the prospect of providing the best therapies for lung cancer patients in Vietnam. The purpose of this paper is to initially assess the safety and efficacy of  $\gamma\delta$ T autoimmune therapy in the treatment of a non-small cell lung cancer patient with stage IV in Vietnam. **Research methodology:** clinical case report and retrospective literature. **Results:** After 3 infusions of  $\gamma\delta$ T autologous immune cells, the patient had a significant improvement in clinical, subclinical as well as diagnostic imaging. **Conclusion:**  $\gamma\delta$ T autologous immune cell therapy shows high safety and brings positive results in the treatment of lung cancer in particular and other cancers in general.

**Key words:**  $\gamma\delta$ T autologous immune cell, non-small cell lung cancer

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong thập niên vừa qua, ung thư phổi chiếm

tỷ lệ mắc và tử vong đứng hàng đầu trong số các loại ung thư trên thế giới. Theo ghi nhận của Globocan năm 2020, số ca mới mắc ung thư phổi trên thế giới là 2.2 triệu ca, chiếm 11.4% tổng số ca mắc ung thư; số ca tử vong do ung thư phổi là gần 1.8 triệu ca, chiếm 18% số ca tử vong do ung thư [1]. Tại Việt Nam, theo thống kê của Globocan năm 2020 cho thấy tỷ lệ mắc mới xếp thứ 2 đối với nam (chiếm 18,9%, sau ung thư gan) và xếp thứ 2 đối với nữ (chiếm 9,1%, sau ung thư vú) [2]. Trước tình hình đó, việc phát triển phương pháp điều trị mới cũng như phối hợp các phương pháp điều trị truyền thống nhằm nâng cao hiệu quả, cải thiện chất lượng cuộc sống, tăng thời gian sống thêm không bệnh và sống toàn thể với bệnh nhân ung thư phổi là điều hết sức cần thiết [3].

Với những tiến bộ vượt bậc của nền y học hiện đại, trên thế giới đã sử dụng liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân  $\gamma\delta$ T trong điều trị ung thư, bao gồm cả ung thư phổi đã cho kết quả bước đầu rất tích cực. Nhiều bằng chứng khoa học cho thấy, hệ thống miễn dịch của cơ thể con người với những hoạt động kiểm soát hết sức chặt chẽ và tinh vi có vai trò đặc biệt quan trọng trong việc chống lại sự hình thành và tiến triển của ung thư. Liệu pháp điều trị tự thân, bằng chính các tế bào miễn dịch lấy ra từ cơ thể người bệnh, được chứng minh là có tác dụng gần với quá trình sinh lý, có độ an toàn cao và tránh được hiện tượng thải loại của hệ thống miễn dịch của cơ thể. Khi kết hợp với các phương pháp điều trị ung thư phổi khác như hoá trị, điều trị đích và sử dụng kháng thể đơn dòng, liệu pháp này đã cho những kết quả đầy hứa hẹn [4]. Hiện tại, ở Việt Nam vẫn đang trong giai đoạn tiếp cận với liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân trong điều trị ung thư phổi, do đó chưa có nhiều công bố trong lĩnh vực này. Vì vậy, trong bài viết này, chúng tôi muốn báo cáo một ca lâm sàng đang được điều trị thử nghiệm với một liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân  $\gamma\delta$ T bao gồm 6 lần truyền và đã cho kết quả bước đầu rất khả quan. Qua đó chúng tôi cũng góp phần khẳng định thêm về tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân trong điều trị ung thư phổi nói riêng và các bệnh ung thư nói chung.

\*Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Trần Huy Thịnh

Email: tranhuythinh@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 22.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 2.4.2021

Ngày duyệt bài: 12.4.2021

**II. BÁO CÁO CA BỆNH**

Bệnh nhân nữ 60 tuổi, vào viện ngày 11.3.2021. Tiền sử bệnh nhân và gia đình: khỏe mạnh, chưa phát hiện gì bất thường

**Bệnh sử:** Tháng 1/2021, bệnh nhân được chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ (biểu mô tuyến) thùy trên phổi trái (T) di căn não, xét nghiệm đột biến EGFR (-), đột biến ALK-EML (-). Bệnh nhân đã điều trị Crizotinib 250mg, ngày 2 lần. Tháng 3/2021, bệnh nhân nhập viện điều trị bằng liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân yDT.

**Khám đánh giá bệnh nhân trước điều trị:**

**Lâm sàng:** Bệnh nhân tỉnh táo (Glasgow 15 điểm), da, niêm mạc hồng, không phù, không xuất huyết dưới da. Mạch (79 lần/phút), T<sup>o</sup>(36.9<sup>o</sup>C), HA (140/85 mmHg). Bộ phận: Tim đều, T1, T2 rõ, không tiếng tim bệnh lý. Phổi RRPN rõ, không rale, ho khan. Bệnh nhân có đau đầu nhiều, yếu 2 chân, đi lại khó khăn, giảm cơ lực 1/2 người bên T.

**Cận lâm sàng:** Công thức máu: HC: 4.87 T/L, BC: 9.01 G/L, NEUT: 65.9%, LYM: 26,1%, MONO: 5,5%, EOS: 0,02%, BASO: 0,1%, TC 238T/L. Sinh hóa máu: AST: 17 U/L, ALT: 29U/L, Ure: 5,3 mmol/L, Creatinin: 89µmol/L, Protein: 61,8g/L, Albumin: 39,4g/L, Tumor marker: Cyfra 21-1: 2,88ng/mL, NSE: 12,61ng/mL, SCC: 0,27ng/mL, CEA: 224 ng/mL

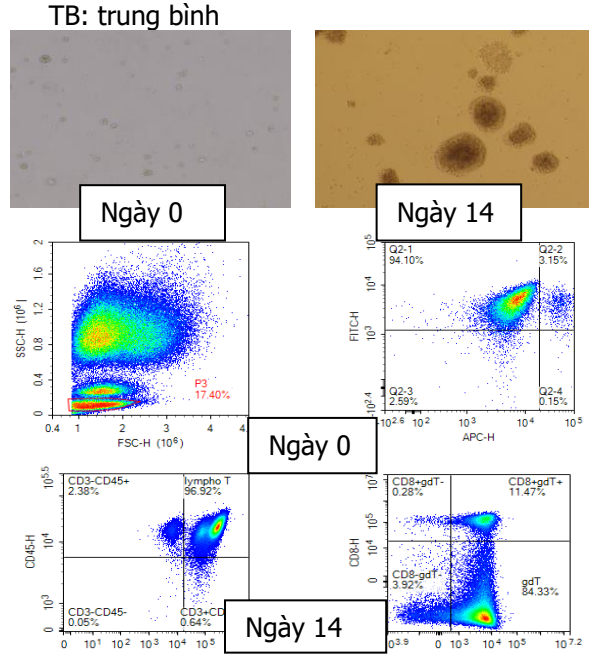
**Chẩn đoán hình ảnh:** chụp Cắt lớp vi tính (CLVT) 64 dãy có tiêm thuốc cản quang: Khối u thùy trên phổi (T): kích thước 80x40mm, ngấm thuốc không đồng nhất sau tiêm; Hạch thượng đòn 2 bên, kích thước 13x10mm. MRI sọ não: hình ảnh tổn thương não thứ phát vùng thùy trán 2 bên, kích thước 12mm và 22mm.

**Liệu pháp miễn dịch tự thân yDT:** Sau khi lấy 10ml máu ngoại vi của bệnh nhân, mẫu bệnh phẩm được chuyển về đơn vị tế bào trị liệu và xử lý trong vòng 6 giờ. Mẫu bệnh phẩm được tiến hành theo các quy trình đã được tối ưu trong phòng thí nghiệm và tiến hành quá trình nuôi cấy tế bào trong vòng khoảng 14 ngày liên tục. Trước và sau quá trình nuôi cấy, chúng tôi đều tiến hành kiểm tra số lượng tế bào thu được, xác định tỷ lệ sống chết sử dụng Trypan blue và phân tích thành phần của tế bào bằng máy đếm dòng chảy tế bào (Flow cytometry). Kiểm tra vi khuẩn, nội độc tố, mycoplasma đều cho kết quả âm tính.

**Bảng 1: Số lượng tế bào trước và sau nuôi cấy**

	Trước nuôi cấy	Sau nuôi cấy
Số lượng tế bào (TB)	1,8x10 <sup>4</sup>	2,9 x10 <sup>6</sup>
Tỷ lệ sống (TB)	92%	95%

Tỷ lệ tế bào yDT(TB)	6,2%	83%
----------------------	------	-----



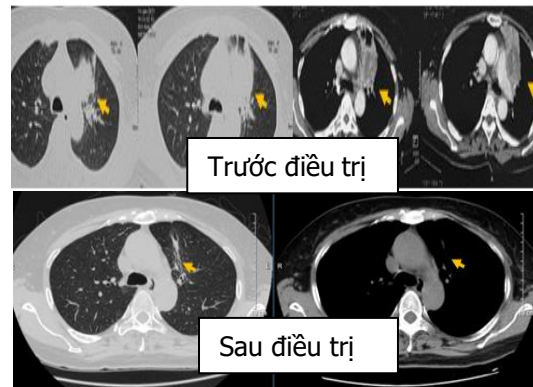
**Hình 1: Hình ảnh tế bào và tỷ lệ tế bào trước và sau nuôi cấy**

**Kết quả bệnh nhân sau điều trị 3 lần truyền tế bào miễn dịch tự thân yDT**

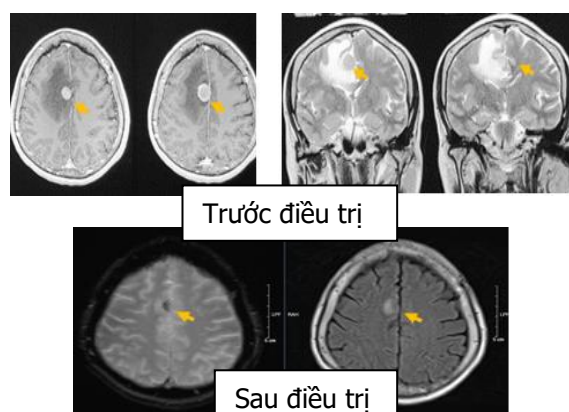
**Lâm sàng:** Bệnh nhân tỉnh táo (Glasgow 15 điểm), da, niêm mạc hồng, không phù, không xuất huyết dưới da. Mạch và huyết áp ổn định. Tim đều, T1, T2 rõ, không tiếng tim bệnh lý. Phổi RRPN rõ, không rale, hết ho khan. Bệnh nhân hết đau đầu, đi lại bình thường, trương lực cơ bình thường.

**Cận lâm sàng:** hiện không thấy có thay đổi bất thường so với trước điều trị

**Chẩn đoán hình ảnh:**



**Hình 2: Hình ảnh chụp CLVT lồng ngực trước và sau điều trị**



**Hình 3: Hình ảnh chụp MRI sọ não trước và sau điều trị**

**Bảng 2: Vị trí và kích thước khối u**

Tổn thương	Trước điều trị	Sau điều trị
Khối u nguyên phát	80x40mm	43x10mm
Hạch	Hạch thượng đòn: 13x10 mm	Không
Tổn thương di căn	Thùy trán: 12mm và 22mm	Thùy trán (P): 11x16mm

### III. BÀN LUẬN

Hiện nay, một số phương pháp điều trị truyền thống như phẫu thuật, xạ trị, hóa trị tỏ ra kém hiệu quả và có tiền lượng không khả quan với một số trường hợp ung thư giai đoạn muộn, do đó các phương pháp điều trị mới vẫn đang tiếp tục được nghiên cứu hoặc đang trong giai đoạn thử nghiệm lâm sàng. Trong số các phương pháp điều trị mới đang phát triển, liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân đang nổi lên như một phương pháp điều trị thay thế quan trọng trong điều trị ung thư bao gồm cả ung thư phổi [5],[6]. Tuy nhiên đối với tất cả các liệu pháp tế bào miễn dịch hiện đang được áp dụng, tế bào miễn dịch tự thân yDT có ưu điểm là có thể nhận ra các tế bào đích (tế bào ung thư hay tế bào mang mầm bệnh) một cách độc lập với MHC (Major Histocompatibility Complex - Phức hợp hòa hợp mô chủ yếu) và di chuyển đến vị trí của kháng nguyên, vì thế có thể áp dụng với các khối u đã di căn. Trước khi tiến hành các thử nghiệm lâm sàng trên người, những kết quả nghiên cứu trên chuột cho thấy, chuột thiếu hụt tế bào yDT nhạy cảm cao với tác nhân gây ung thư da [7-9]. Hơn nữa, nhiều nghiên cứu (in vitro) đã chỉ ra rằng tế bào yDT thể hiện độc tính cao với các dòng tế bào ung thư (ung thư vú, ung thư gan hay ung thư đại trực tràng) do có khả năng tiết các cytokine nhằm tiêu diệt các tế bào ung thư [10].

Trong báo cáo này, lần đầu tiên chúng tôi đánh giá tính an toàn và hiệu quả của tế bào miễn dịch tự thân yDT như một liệu pháp điều trị mới trên bệnh nhân ung thư phổi giai đoạn IV đã di căn hạch thượng đòn và có tổn thương thùy trán 2 bên. Một liệu trình đầy đủ của bệnh nhân bao gồm 6 lần truyền, mỗi lần cách nhau 2 tuần. Mặc dù bệnh nhân của chúng tôi chưa truyền đầy đủ hết liệu trình, nhưng kết quả đánh giá ban đầu hết sức khả quan. Các kết quả lâm sàng và cận lâm sàng đã cho thấy, liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân yDT trên bệnh nhân này là an toàn và đem lại hiệu quả rõ rệt. Bệnh nhân được theo dõi trong và sau quá trình truyền ở tất cả lần truyền, hiện tại chưa ghi nhận bất kỳ tác dụng phụ nào trên bệnh nhân như: sốt, gai rết, phát ban, tăng/hạ huyết áp, nôn/buồn nôn, tiêu chảy, đau khớp, đau cơ. Ngoài ra, các chỉ số cận lâm sàng đánh giá sau mỗi lần truyền vẫn trong giới hạn bình thường, hiện tại vẫn chưa có ghi nhận độc tính nào trên hệ huyết học cũng như trên gan, thận. Hơn nữa, trước khi tiến hành liệu pháp miễn dịch, bệnh nhân có biểu hiện đau đầu, ho khan, đi lại khó khăn do yếu 2 chân trái. Tuy nhiên, sau 3 lần truyền, các triệu chứng cơ năng kể trên đã mất hoặc giảm rõ rệt, điểm số đánh giá về chất lượng cuộc sống thực hiện giữa liệu trình điều trị cũng tăng lên đáng kể. Để lý giải cho sự cải thiện trên bệnh nhân của chúng tôi, một trong những lý do là sự thay đổi kết quả chụp CLVT và MRI sau điều trị. Khối u nguyên phát giảm khoảng hơn một nửa so với kích thước ban đầu, mất đi hạch thượng đòn và tổn thương di căn ở thùy trán giảm rõ rệt. Báo cáo này của chúng tôi có kết quả tương đồng với một báo cáo trường hợp ung thư đường mật được điều trị bằng liệu pháp miễn dịch tự thân yDT. Bệnh nhân này đã được thực hiện 8 lần truyền với 4 lần đầu (2 tuần 1 lần) và 2 lần cuối (mỗi lần cách nhau 1 tháng). Kết quả chụp MRI của bệnh nhân sau điều trị cho thấy kích thước hạch giảm mạnh và gần như được loại bỏ sau số lần truyền tế bào tăng lên. Ngoài ra, để có được sự cải thiện đáng kể trên bệnh nhân của chúng tôi, lý do không thể không kể đó là liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân yDT có khả năng tăng cường miễn dịch bằng cách điều chỉnh tế bào qBT và NK. Ví dụ có thể tăng tỷ lệ tế bào TCD4+ và TCD8+ chưa hoạt động và giảm các tế bào già hóa này. Các nghiên cứu y văn trước đây đã cho thấy, tế bào yDT có thể điều chỉnh các tế bào miễn dịch khác bao gồm tăng cường chức năng tế bào TCD4+, TCD8+, tế bào tua trưởng thành và kích hoạt bạch cầu trung tính.

#### IV. KẾT LUẬN

Trong báo cáo ca bệnh này, lần đầu tiên chúng tôi đã tiến hành điều trị bằng liệu pháp miễn dịch tự thân γδT trên bệnh nhân ung thư phổi không tế bào nhỏ. Kết quả lâm sàng, cận lâm sàng và chẩn đoán hình ảnh đã cho thấy liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân là an toàn và mang lại hiệu quả khả quan trên bệnh nhân ung thư phổi. Hy vọng rằng, thử nghiệm này sẽ mở ra bước tiến mới trong nghiên cứu và điều trị ung thư sử dụng liệu pháp tế bào miễn dịch tự thân và truyền cảm hứng nhiều hơn cho các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng trong tương lai.

**Lời cảm ơn.** Kết quả nghiên cứu này thuộc đề tài cấp nhà nước "Nghiên cứu sử dụng tế bào miễn dịch tự thân gamma delta T (γδT) và diệt tự nhiên (NK) trong điều trị ung thư phổi" do Trường Đại học Y Hà Nội chủ trì, PGS.TS Trần Huy Thịnh làm chủ nhiệm đề tài.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **900-world-fact-sheets.pdf. (n.d.).** Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/900-world-fact-sheets.pdf>
2. **704-viet-nam-fact-sheets.pdf. (n.d.).** Retrieved from <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>

3. **Hallmarks of cancer: the next generation.** (2011). *cell*, (144), 646–674.
4. **Tartour E, Zitvogel L. (n.d.).** Lung cancer: potential targets for immunotherapy. *Lancet Respir Med*, (1), 551–563.
5. **Braza, M. S., & Klein, B. (2013).** Anti-tumour immunotherapy with Vy9Vδ2 T lymphocytes: from the bench to the bedside. *British Journal of Haematology*, 160(2), 123–132. <https://doi.org/10.1111/bjh.12090>
6. **Kobayashi, H., & Tanaka, Y. (2015).** γδ T Cell Immunotherapy—A Review. *Pharmaceuticals*, 8(1), 40–61. <https://doi.org/10.3390/ph8010040>
7. **Chen, X., Shang, W., Xu, R., Wu, M., Zhang, X., Huang, P., ... Pan, S. (2019).** Distribution and functions of γδ T cells infiltrated in the ovarian cancer microenvironment. *Journal of Translational Medicine*, 17. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1897-0>
8. **γδ T cell-mediated individualized immunotherapy for hepatocellular carcinoma considering clinicopathological characteristics and immunosuppressive factors. (n.d.).** Retrieved 27 April 2021, from <https://www.spandidos-publications.com/10.3892/ol.2018.8026/abstract>
9. **E.S. Morrow, A. Roseweir, J. Edwards. (2019).** The role of gamma delta T lymphocytes in breast cancer: a review. *Transl. Res.*, (203, pp.88–96).
10. **Toia, F., Di Stefano, A. B., Meraviglia, S., Lo Presti, E., Pirrello, R., Rinaldi, G., ... Cordova, A. (2019).** γδ T Cell-Based Immunotherapy in Melanoma: State of the Art. *Journal of Oncology*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/9014607>

## KHẢO SÁT KẾT QUẢ CHỈ SỐ ĐƯỜNG HUYẾT VÀ HUYẾT ÁP Ở NGƯỜI BỆNH ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 CÓ TĂNG HUYẾT ÁP SAU 03 THÁNG ĐIỀU TRỊ NGOẠI TRÚ TẠI BỆNH VIỆN TRƯỜNG ĐẠI HỌC TRÀ VINH

Trần Thị Thanh Tuyền<sup>1</sup>, Nguyễn Bảo Ngọc<sup>2</sup>

#### TÓM TẮT

Nghiên cứu được thực hiện dựa trên 294 hồ sơ bệnh án của người bệnh được chẩn đoán đái tháo đường type 2 có tăng huyết áp đang điều trị ngoại trú tại Bệnh viện Trường Đại học Trà Vinh trong tháng 01/2020, theo dõi đến tháng 04/2020. Kết quả nghiên cứu cho thấy, tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 62,6 (± 9,4), đa số người bệnh ở lứa tuổi từ 50 trở lên (chiếm 92,5%). Tỷ lệ người bệnh thuộc giới nữ (70,1%) cao hơn so với giới nam (29,9%). Nhóm thuốc điều trị đái tháo đường được sử dụng nhiều nhất là biguanid và sulfonylurea, cụ thể là metformin (73,5%) và gliclazid (81,1%). Nhóm thuốc điều trị

tăng huyết áp được sử dụng nhiều nhất là ức chế thụ thể (65,5%) và chẹn kênh calci (44,2%). Kết quả kiểm soát đường huyết lúc đói và huyết áp dựa trên tiêu chuẩn của Bộ Y tế và Hiệp hội Đái tháo đường Hoa Kỳ (ADA 2021), có 47,8% người bệnh đạt mục tiêu FPG, 43,5% người bệnh đạt mục tiêu huyết áp, trong đó có 24,2% người bệnh đạt cả 2 mục tiêu FPG và huyết áp. Kết quả này là cơ sở nhằm giúp bác sĩ đánh giá được hiệu quả kiểm soát các chỉ số xét nghiệm đường huyết và huyết áp, nâng cao chất lượng điều trị bệnh.

**Từ khóa:** đái tháo đường, tăng huyết áp, bệnh mãn tính.

#### SUMMARY

#### SURVEY RESULTS OF BLOOD SUGAR AND BLOOD PRESSURE IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES AND HYPERTENSION AFTER 03 MONTHS OF OUTPATIENT TREATMENT AT TRA VINH UNIVERSITY HOSPITAL

The study was executed based on 294 medical

<sup>1</sup>Trường Đại học Trà Vinh.

<sup>2</sup>Bệnh viện Đa khoa Hồng Đức

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Thanh Tuyền

Email: thanhhtuyen26435@gmail.com

Ngày nhận bài: 25.2.2021

Ngày phản biện khoa học: 31.3.2021

Ngày duyệt bài: 12.4.2021